

PRECISIÓN DIAGNÓSTICA DE LOS NIVELES DE CA-125 CON LA ULTRASONOGRAFÍA PARA PREDECIR CÁNCER DE OVARIO

Benítez Once Laura Lissette¹., Chong Grunauer Joysee Pilar²., Litardo Fernández Carmen Rosa³ y Fajardo Alava Martha Elizabeth⁴

lissethebo@gmail.com¹, grunauer30@gmail.com², carmirosslit@gmail.com³, martha_fajardo16@live.com⁴

<https://orcid.org/0000-0002-6720-4521>¹, <https://orcid.org/0000-0001-6986-6927>², <https://orcid.org/0000-0002-0400-5592>³, <https://orcid.org/0000-0001-8668-325X>⁴

Centro de Salud Naranja¹ Distrito 09D121, Hospital Clínica Kennedy Alborada², Hospital Juan Montalvo Cornejo³, Clínica Galaxi⁴

Recibido (23/09/19), Aceptado (14/10/19)

Resumen: El propósito del estudio fue establecer la precisión diagnóstica de los niveles de CA-125 con la ultrasonografía para predecir cáncer de ovario en pacientes del Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo durante el año 2015-2016. Se trató de un estudio observacional, de enfoque cuantitativo, analítico, retrospectivo y de corte transversal, que incluyó a 322 pacientes del hospital de especialidades Teodoro Maldonado Carbo durante el periodo del 1 de enero del 2015 al 31 de diciembre del 2016. Se utilizó estadística descriptiva e inferencial, además del software estadístico SPSS versión 21 para el procesamiento estadístico. La edad promedio fue de 53,77 años con (DE +- 15,2), el grupo etario de adultos medios (41-60 años) constituyó el de mayor proporción con el 46,3%. Los hallazgos ultrasonográficos más comunes fueron: masa anexial (48,1%), masa > 4 cm (22,2%), imagen anecoica (18%) e imagen de contenido líquido (15,5%). Se concluye que la determinación de CA125 es una prueba buena para predecir cáncer de ovario, debido a su especificidad del 55,75% y sensibilidad del 91,38%, mientras que los hallazgos de ultrasonografía debido a su baja sensibilidad y especificidad no se consideran una prueba adecuada para predecir cáncer de ovario.

Palabras Claves: Cáncer de ovario, Ca-125, ultrasonografía.

DIAGNOSTIC ACCURACY OF CA-125 LEVELS WITH ULTRASONOGRAPHY TO PREDICT OVARIAN CÁNCER

Abstract: To establish the diagnostic accuracy of CA-125 levels with ultrasonography to predict ovarian cancer in patients of the Teodoro Maldonado Carbo Specialty Hospital during 2015-2016. Methodology: An observational, quantitative, analytical, retrospective and cross-sectional study, which included 322 patients from the Teodoro Maldonado Carbo specialty hospital during the period from January 1, 2015 to December 31, 2016. Descriptive statistics were used. inferential, in addition to the statistical software SPSS version 21 for statistical processing. Results: The average age was 53.77 years with (SD + - 15.2), the average age group of adults (41-60 years) was the highest proportion with 46.3%. The most common ultrasonographic findings were: adnexal mass (48.1%), mass> 4 cm (22.2%), anechoic image (18%) and liquid content image (15.5%). It is concluded that the determination of CA125 is a good test to predict ovarian cancer, due to its specificity of 55.75% and sensitivity of 91.38%, while ultrasonography findings due to its low sensitivity and specificity are not considered an adequate test to predict ovarian cancer.

Keywords: Cancer ovary, Ca-125, ultrasonography.

I. INTRODUCCIÓN

El cáncer de ovario es la segunda neoplasia ginecológica más común y es la quinta causa de muerte por cáncer en las mujeres [1]. Casi el 75% de las mujeres con cáncer de ovario presentan enfermedad en etapa avanzada, que se asocia con un pronóstico desfavorable [2]. Representa aproximadamente 239,000 casos nuevos y 152,000 muertes en todo el mundo anualmente. Las tasas más altas (11.4 por 100,000 y 6.0 por 100,000, respectivamente) se observan en Europa del Este y Central [3]. Aunque China tiene una tasa de incidencia relativamente baja (4,1 por 100.000), la gran población se traduce en un estimado de 52,100 casos nuevos y 22,500 muertes relacionadas en el 2015. En comparación, se estima que 21,290 casos y 14,180 muertes relacionadas ocurrirán en los Estados Unidos durante el mismo período [4].

La estadificación del cáncer de ovario es crítica, ya que afecta tanto el pronóstico como el tratamiento del paciente. La tasa de supervivencia a 5 años del cáncer de ovario varía del 80% para la enfermedad en estadio I al 8% para la enfermedad en estadio IV [5]. El papel de las imágenes en el cáncer de ovario implica la detección, caracterización y estadificación [6]. Las imágenes desempeñan un papel importante en la caracterización de las masas ováricas, ya que el número de masas ováricas benignas excede en gran medida al número de masas malignas [7]. Predecir la histopatología específica de una masa anexa es importante, ya que puede evitar la cirugía o ser menos invasivo en algunos casos al tiempo que garantiza la derivación adecuada a un cirujano de oncología ginecológica en el caso de una enfermedad maligna.

En general, hay un enfoque intenso en excluir la malignidad cuando se considera la caracterización de la patología ovárica basado en los hallazgos de ecografía y correlacionados con el la determinación plasmática del CA-125 [1]. La fácil accesibilidad y el costo relativamente bajo de la ecografía y del biomarcador los ha convertido en los métodos de elección en la evaluación inicial de un paciente con una sospecha de masa anexial [3]. En comparación con la ecografía transabdominal (3 a 5 MHz), la ecografía transvaginal utiliza sondas de 8 MHz, que proporcionan una resolución significativamente mejorada de los anexos [4]. El antígeno de cáncer (CA) 125 es el biomarcador comúnmente probado, pero su utilidad diagnóstica depende del riesgo de la enfermedad y la etapa en el momento de la presentación.

La discriminación de las lesiones ováricas es de particular importancia en la práctica ginecológica. Dos problemas principales necesitan respuestas: la discriminación de las masas anexiales benignas y malignas y la

elección del tratamiento quirúrgico adecuado si es necesario. Casi el 2% de las masas anexiales son carcinomas ováricos o tumores limítrofes [5], [6]. Ahora está bien establecido que la ecografía es el estándar de oro para el diagnóstico de quistes ováricos. Mientras que el CA-125 es un parámetro bioquímico prometedor, que fortalece el diagnóstico.

El propósito de estos datos fue revisar la literatura y establecer, con el modelo de la medicina basada en la evidencia, qué parámetros y los modelos diagnósticos existentes que usan ultrasonido y biomarcadores como el CA-125 funcionan mejor en la evaluación de masas anexiales. La ecografía transvaginal ha demostrado una ventaja considerable sobre la ecografía transabdominal convencional, mientras que el CA-125 es un parámetro bioquímico prometedor, que fortalece el diagnóstico [4], [6].

El objetivo de la investigación es correlacionar de los hallazgos ecográficos y el marcador CA-125 como predictores de cáncer de ovario en pacientes del Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo durante el año 2015-2017. El estudio pretende contribuir a la comprensión de este biomarcador (CA-125) y permitir el reconocimiento de malignidad de masas anexiales sospechosas. El estudio describe las diversas teorías actualmente reconocidas como significativas para la comprensión de cómo los pacientes con cáncer de ovario responden desde el punto de vista bioquímico y biológico, con el propósito de correlacionar estos resultados con los hallazgos ecográficos y a su vez esto permitió demostrar el beneficio diagnóstico y pronóstico al emplear biomarcadores específicos como el CA-125 y métodos imagenológicos como la ecografía.

La presente investigación esta subdividida en las siguientes secciones: Sección I que corresponde a la introducción que incluye una breve descripción del objeto de estudio (Cáncer de ovario), campo de acción analizado (precisión diagnóstica de los niveles de CA-125 con la ultrasonografía), problema, propósito del estudio y metodología empleada; Sección II que corresponde al desarrollo de los referentes teóricos de la investigación; Sección III corresponde a la metodología empleada; Sección IV que presenta los resultados de la investigación demostrando la capacidad predictiva del CA-125 y la ultrasonografía mediante la determinación de sensibilidad, especificidad, curva ROC y área bajo la curva; finalmente se describen las conclusiones obtenidas del análisis de los resultados y las referencias bibliográficas empleadas en la investigación.

II. DESARROLLO

Se evaluaron dos instrumentos para el diagnóstico

de cáncer de ovario, que son considerados de relevancia tanto para diagnóstico y pronóstico.

A. Biomarcador CA-125

El CA 125 es el único marcador tumoral recomendado para uso clínico en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de ovario. Hay 5 indicaciones principales en las que se recomienda la determinación de los niveles de CA 125 [3]. El límite de 35 kU/L para CA 125 se determinó a partir de la distribución de valores en individuos sanos para incluir el 99% de la población normal. La falta de una norma internacional para CA 125 dificulta la comparabilidad entre laboratorios, y los valores derivados de diferentes métodos no son intercambiables [6]. Como tales, los niveles de referencia en pacientes que se someten a una monitorización de CA 125 en serie se deben volver a determinar si se cambia la metodología en el ensayo.

Los valores séricos de CA 125 tienden a disminuir con la edad y el inicio de la menopausia. Los niveles también varían según la raza; las concentraciones tienden a ser más bajas en las mujeres asiáticas y africanas posmenopáusicas que en sus contrapartes blancas [7]. Hasta el 80% de las mujeres con carcinoma de ovario de origen epitelial tienen niveles elevados de CA 125 en suero, y la frecuencia de elevación se correlaciona con el estadio clínicamente detectado [8]. También se ha demostrado que el grado de elevación se correlaciona con la carga tumoral y el estadio patológico de la Federación Internacional de Obstetricia y Ginecología (FIGO). Sin embargo, debido a la falta de sensibilidad y especificidad, las elevaciones en los niveles de CA 125 individuales o secuenciales solo no se recomiendan para la detección del cáncer de ovario o en el diagnóstico inicial del cáncer de ovario [9].

El aumento de los niveles de CA 125 en ausencia de hallazgos clínicos o radiográficos indica lo que se denomina una recaída bioquímica, que precede a una recaída detectada clínicamente por 2-6 meses [8]. Aunque el aumento de los niveles de CA 125 se correlaciona con la recurrencia del tumor después del tratamiento primario, el manejo de las recaídas bioquímicas sigue siendo controvertido. Un estudio reciente concluyó que la exploración por tomografía por emisión de positrones (PET/TC) es útil para diagnosticar recaídas en pacientes con un valor de CA 125 de al menos 17.6 U/ml [10].

B. Hallazgos ecográficos en cáncer de ovario

La caracterización de las masas ováricas permite a los pacientes con neoplasias malignas someterse a un tratamiento adecuado para el tratamiento por parte de oncólogos ginecológicos subespecialistas, que ha de-

mostrado optimizar la atención y mejorar la supervivencia [8]. Además, la clasificación correcta de las masas benignas facilita la selección de pacientes con patología ovárica que pueden no requerir intervención o pueden ser adecuadas para una cirugía de acceso mínimo si se requiere intervención.

La correcta identificación de las de las masas ováricas y la distinción entre patologías benignas y malignas es importante para disminuir la ansiedad innecesaria y permitir la toma de decisiones con respecto al tratamiento óptimo. La patología benigna puede tratarse mejor de forma conservadora o en una unidad de ginecología general utilizando un enfoque de acceso mínimo. Por el contrario, las masas malignas sospechosas deben remitirse a unidades especializadas para su manejo posterior. Por lo tanto, el conocimiento previo de la naturaleza de las masas ováricas es esencial no solo para el paciente, sino también para organizar los servicios clínicos en términos de planificación, costos y manejo general.

La ecografía transvaginal es la modalidad de imagen más utilizada para la evaluación de masas anexiales, y se han creado una serie de modelos de predicción para maximizar su capacidad predictiva. En muchos países, el índice de riesgo de malignidad, que combina características de ultrasonido, niveles séricos de CA125 y el estado menopáusico del paciente todavía se usa para caracterizar la patología ovárica. Sin embargo, más recientemente, se ha demostrado que los modelos de regresión logística y las reglas simples creadas por el grupo de Análisis Internacional de Tumores de Ovarios (IOTA, por sus siglas en inglés) tienen un mejor desempeño que el RMN.

La presencia de proyecciones papilares dentro de un quiste se ha utilizado como un factor discriminatorio para los tumores limítrofes serosos. Sin embargo, la posibilidad de un diagnóstico erróneo entre los tumores límite (BOT), los cistoadenomas, los cistoadenofibromas y los tumores malignos invasivos es significativa. La evaluación Doppler de la vascularidad del tumor no es útil para distinguir entre tumores límite e invasivos [11]. Sin embargo, se piensa que el tamaño y las características de la superficie de las proyecciones papilares son útiles con el ángulo que forma la proyección con la pared del quiste siendo significativamente diferente.

La presencia de rica vascularidad (puntuación de color 3-4) es característica de todos los tumores metastásicos, pero los tumores metastásicos del colon, recto y tracto biliar tienden a ser menos vasculares en comparación con los del estómago, mama, útero o linfomas. La vascularización de los tumores metastásicos se caracteriza por la presencia de un "vaso líder": un solo

vaso grande que penetra desde la periferia hasta la parte central de la lesión. Se necesita más investigación para determinar el rendimiento diagnóstico de este signo [8], [9], [10].

Los quistes anecoicos simples uniloculares <5 cm de diámetro se consideran raramente malignos incluso en mujeres posmenopáusicas. Los quistes multiloculares con espesor de pared > 3 mm, nodularidad mural, proyecciones papilares, tabiques > 3 mm de espesor y masas ováricas sólidas o masas con componentes sólidos se consideran indicativos de cáncer de ovario. La característica sonográfica más predictiva de la malignidad en las masas quísticas son las proyecciones papilares [11], [12], [13].

III. METODOLOGÍA

Se realizó un estudio observacional, transversal, retrospectivo, analítico en el hospital de especialidades Teodoro Maldonado Carbo durante el año 2015 al 2016, incluyó a 322 pacientes con patología tumoral de ovario diagnosticada por ultrasonografía y que tuvieron resolución quirúrgica en la Unidad Técnica de Ginecología y Obstetricia. Se tomaron los datos del nivel de CA-125 previo a la cirugía y los hallazgos de ecografía. Se incluyó a pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo durante el año 2016 al 2018, pacientes con historia clínica completa y mayores de 18 años. Se excluyeron a pacientes con tumores benignos de ovario y pacientes con sin informes de ecografía.

Las variables obtenidas se incluyeron en una base de datos y se realizó el análisis mediante programas estadísticos. Para el análisis estadístico se utilizó hojas de cálculo de Microsoft Excel 2013, donde la información fue ingresada, organizada y procesada según las variables del estudio. El paquete SPSS versión 21 (Statistical Package for the Social Sciences) se empleó para la tabulación de datos, diseño y confección de tablas y gráficos para la mejor interpretación de los resultados.

Se utilizó un intervalo de confianza del 95% considerándose significativo cuando la probabilidad del p-valor fue < a 0,05. La precisión diagnóstica de la ultrasonografía, CA-125, se evaluó mediante el cálculo de los siguientes estimadores: sensibilidad y especificidad. Se dibujó la curva ROC para la prueba de diagnóstico individualmente y se calculó el área bajo las curvas (ABC) para las cifras de CA-125, individualmente considerando que si el ABC es > o igual al 80% se determinará el valor de corte apropiado mediante el Índice de Youden.

IV. RESULTADOS

Se evaluaron un total de 322 expedientes clínicos

que cumplieron con los parámetros establecidos. El grupo etario de 41-60 años constituyó el de mayor proporción con el 46,3%, seguido del grupo de mujeres adultas mayores con el 35,1%. La edad promedio fue de 53,77 años con (DE +/- 15,2). El 94,4% de las mujeres analizadas pertenecían a la provincia del Guayas y más de la mitad (51,9%) son residentes en zonas urbanas de la ciudad (Tabla I).

Tabla I. Características demográficas.

Variables	Frecuencia	Porcentaje
Grupos de edades		
16-19 años	5	1,6
20-40 años	55	17,1
41-60 años	149	46,3
> 60 años	113	35,1
Procedencia		
El oro	4	1,6
Esmeraldas	3	0,9
Guayas	305	94,4
Los Ríos	4	1,2
Manabí	5	1,6
Santa Elena	1	0,3
Residencia		
Urbana	167	51,9
Urbano-periférica	101	31,4
Rural	54	16,8
Total	322	100

Fuente: Matriz de datos.

Del total de mujeres analizadas en esta investigación (322), los hallazgos ultrasonográficos más comunes fueron: masa anexial (48,1%), masa > 4 cm (22,2%), imagen anecoica (18%) e imagen de contenido líquido (15,5%) (Tabla II).

Tabla II. Hallazgos de ultrasonografía

Hallazgos ultrasonográficos	Frecuencia	Porcentaje
Masa anexial	153	48,1
Masa > 4 cm	72	22,4
Imagen anecoica	58	18
Imagen de contenido líquido	50	15,5

Fuente: Matriz de datos.

La determinación de CA-125 presentó una especificidad del 55,75% y sensibilidad del 91,38% lo cual indica que es una prueba muy buena para predecir cáncer pero no tan buena para establecer que no hay cáncer debido a su baja especificidad. El hallazgo ecográfico de masa > 4 cm presentó una especificidad del 86,72% y sensibilidad del 27,27% lo cual indica que es una prueba no tan buena para predecir cáncer debido a su valor

bajo de sensibilidad y moderadamente buena para establecer que no hay cáncer debido a su alta especificidad (Tabla III).

El hallazgo ecográfico de imagen con contenido líquido presentó una especificidad del 71,68% y sensibilidad del 12,44% es una prueba mala para predecir cáncer debido a su valor bajo de sensibilidad y moderadamente buena para establecer que no hay cáncer debido a su alta especificidad. El hallazgo ecográfico de masa anexial presentó una especificidad del 62,83% y sensibilidad del 52,15% indicando que es una prueba mala para predecir cáncer debido a su valor bajo de sensibilidad y no muy buena para establecer que no hay cáncer debido a su baja especificidad (Tabla III).

Los resultados demostraron que la ultrasonografía no es un buen método para predecir cáncer de ovario, ya que reportó sensibilidad y especificidad moderada para todos los hallazgos reportados: Masa > 4 cm (S: 27,27%, E: 86,72%), imagen de contenido líquido (S: 12,44%, E: 71,68%) y masa anexial (S: 52,15%, E: 62,83%). Esto es corroborado por el estudio de Bosse et al, quien reporta que la ecografía transvaginal tiene sensibilidad baja (51,96%), pero una especificidad moderada (86,34%) para diagnosticar cáncer de ovario.

La utilización combinada de la ultrasonografía transvaginal y la determinación de CA125 > 30U/ml puede aumentar el rango de discriminación de manera confiable las enfermedades malignas del ovario. Autores como Marret H, refiere que la ultrasonografía es un método sencillo para diagnosticar masas tumorales en ovario (S: 79,31%, E: 83,94), pero con poco poder discriminativo entre benignidad y malignidad (ABC: 0,216), pero que aumenta su poder predictivo si se combina con un biomarcador como el CA-125 (ABC: 0,915).

Tabla III. Precisión diagnóstica de la ultrasonografía, CA-125

Instrumentos de diagnóstico	Sensibilidad	Especificidad
CA-125	91,38	55,75
Masa > 4 cm	27,27	86,72
Imagen de contenido líquido	12,44	71,68
Masa anexial	52,15	62,83

Fuente: Matriz de datos.

El área bajo la curva (ABC) de la determinación de CA-125 fue de 0,875 y su intervalo de confianza al 95% fue de 0,0362-0,0519, lo cual indica que el ABC se encuentra moderadamente cercana a la discriminación perfecta (ABC=1,00), por lo tanto se considera un test diagnóstico con una capacidad aceptable de discriminar

pacientes con y sin cáncer de ovario (Tabla IV).

Tabla IV. Determinación del punto de corte del CA-125.

Área bajo la curva				
Variables resultado de contraste: Base Exceso				
Área	Error típ.	Sig. asintótica	IC asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
0,875	0,04	0,0137	0,0362	0,0519

Fuente: Matriz de datos.

Una curva ROC sería apropiada para determinar un punto de corte apropiado de la prueba diagnóstica (CA-125). Con el cálculo del área bajo la curva (ABC) para los resultados de histopatología de cáncer de CA-125 individualmente. En ella sería posible observar que el CA-125 tiene una mayor área bajo la curva con un punto de corte de 30 U/mL como el punto que tiene mayor balance entre sensibilidad y especificidad.

V. CONCLUSIONES

Los hallazgos ultrasonográficos más comunes fueron: masa anexial, masa > 4 cm, imagen anecoica y la imagen de contenido líquido. Del total de pacientes del estudio más de la tercera parte presentó valores del CA-125 > 30 U/mL. La mayor parte de los pacientes con resultados histopatológicos de malignidad presentó valores de CA-125 > 30 U/mL. El CA125 es una prueba buena para predecir cáncer de ovario, debido a su especificidad moderada y sensibilidad elevada.

Los hallazgos de ultrasonografía debido a su baja sensibilidad y especificidad no se consideran una prueba adecuada para predecir cáncer de ovario. La determinación de CA-125 es un test diagnóstico con una capacidad aceptable para discriminar pacientes con y sin cáncer de ovario, ya que su área bajo la curva se encuentra moderadamente cercana a la discriminación perfecta.

REFERENCIAS

- [1]A. L. Wilbaux, "Dynamic modeling in ovarian cancer: an original approach linking early changes in modeled longitudinal CA-125 kinetics and survival to help decisions in early drug development", *Gynecol Oncol*, Vol. 133, no. 38, pp. 460- 466, Feb, 2018.
- [2]S. Garg, "Evaluation of IOTA simple ultrasound rules to distinguish benign and malignant ovarian tumours", *J Clin Diagn Res*, Vol. 11, no. 43, pp. TC06–9, 2017.
- [3]H. C. Marret, "Sonographic diagnosis of presumed

- benign ovarian tumors", *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, Vol. 42, no. 8, pp.730-43, Dec, 2015.
- [4]B. Reid, "Epidemiology of ovarian cancer: a review", *Cancer Biol Med*, Vol. 14, no. 1, pp. 9–32. Feb, 2017.
- [5]T. Johari-Ahar, "An ultra-sensitive impedimetric immunosensor for detection of the serum oncomarker CA-125 in ovarian cancer patients", *Nanoscale*. Vol. 7, no. 8, pp. 3768-79. Feb, 2015.
- [6]U. Memar, "The Prognostic Role of Tumor Marker CA-125 in B-Cell non-Hodgkin's Lymphoma", *Iran J Cancer Prev*, Vol. 8, no. 1, pp. 42-6, Jan-Feb, 2015.
- [7]D. Peng, "A study of ovarian cancer biomarker amplification using ultrasound for early stage detection", *Ultrasonics*. Vol. 54, no. 2, pp. 451-4, Feb, 2014.
- [8]I. O. Sayasneh, "The characteristic ultrasound features of specific types of ovarian pathology (review)", *Int J Oncol*, Vol. 46, no. 2, pp. 445-58, 2014.
- [9]H. Marret, "Sonographic diagnosis of presumed benign ovarian tumors", *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, Vol. 42, no. 8, pp. 730-43, Dec, 2015.
- [10]H. L. Ionescu, "Correlation of ultrasound features and the Risk of Ovarian Malignancy Algorithm score for different histopathological subtypes of benign adnexal masses" *Medicine*, Vol. 97, no. 31, pp. e11762. Aug, 2018.
- [11]K. G. Roupa, "Serum CA 125 combined with transvaginal ultrasonography for ovarian cancer screening", *In Vivo*, Vol. 18, no. 6, pp. 831-6, Nov-Dec, 2014.
- [12]R. I. Olivier, "CA-125 and transvaginal ultrasound monitoring in high-risk women cannot prevent the diagnosis of advanced ovarian cancer", *Gynecol Oncol*, Vol. 100, no. 1, pp. 20-6. Jan, 2016.
- [13]E. Bosse, "Screening for ovarian cancer by transvaginal ultrasound and serum CA125 measurement in women with a familial predisposition: a prospective cohort study", *Gynecol Oncol*, Vol. 103, no. 3, pp. 1077-82. Dec, 2017
- [14]N. Mathlouthi, "Prospective study of the correlation of ultrasonography and CA125 in the management of ovarian cysts: a study of 77 cases", *Tunis Med*, Vol. 89, no. 8-9, pp. 686-92, Aug-Sep, 2015.
- [15]W. D. Kang, H. S. Choi, S. M. Kim, "Value of serum CA125 levels in patients with high-risk, early stage epithelial ovarian cancer", *Gynecol Oncol*, Vol. 116, no. 1, pp. 57-60, Jan, 2019.